

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПОПУЛЯЦИИ В-ЛИМФОЦИТОВ НА ФОНЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА У ВЕТЕРАНОВ СОВРЕМЕННЫХ ВОЙН

Пашнин С.Л.¹, Давыдова Е.В.^{1, 2}

¹ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Российская Федерация

Резюме. Посттравматическое стрессовое расстройство у ветеранов боевых действий имеет определенные особенности, характерные для комбатантов. В-лимфоциты могут усугублять нейрокогнитивные нарушения, демонстрируя значительную тенденцию к провоспалению за счет выработки иммуноглобулинов и ряда провоспалительных факторов. Цель: изучение фенотипической гетерогенности В-субпопуляций лимфоцитов у ветеранов с посттравматическим стрессовым расстройством.

Исследования проводились в когорте ветеранов специальной военной операции на Украине (УСВО), среди которых 26 комбатантов с клинически верифицированным ПТСР (МКБ-10: F43.1 ПТСР; МКБ-11: 6B40 ПТСР; DSM-IV (рубрика «Тревожные расстройства» (300.xx)) составили основную (1) группу, 30 ветеранов вошли в состав группы сравнения (2). Группу референсных значений (3) составили 20 здоровых военнослужащих, не принимавших участия в боевых действиях (средний возраст 47,7±4,6 года). Диагноз верифицирован на основании нейропсихологического и патопсихологического обследования. Определение уровня IL-10 (пг/мл) при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе Luminex Magpix 100 (США) с использованием тест-системы мультиплексного анализа Bio-Plex (MERZ, Германия). Гейтирование популяции В-лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) по стандартизованной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета. Для выделения пула В-лимфоцитов использованы комбинации маркеров: CD45⁺, CD46⁺, CD3⁻, CD19⁺, CD5⁺, CD27⁺, CD127⁺. Сравнение данных проводили с помощью программы Statistica for Windows vers. 10.0.

В группе ветеранов УСВО с ПТСР нами показан рост в крови клеток с фенотипом CD45⁺CD3⁻CD19⁺CD5⁺ в сравнении с показателями 2-й и 3-й группы. В-лимфоциты, экспрессирующие CD5⁺ маркер обнаружены в различных тканях человека и могут продуцировать в том числе аутоантитела. Анализ субпопуляций В-лимфоцитов с маркерами клеток памяти, показал значимое снижение

Адрес для переписки:

Давыдова Евгения Валерьевна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет», зав. отделением ранней
медицинской реабилитации ГБУЗ Челябинская
областная клиническая больница
454048, Россия, г. Челябинск,
ул. Воровского, 70 (Медгородок).
Тел.: 8 (351) 749-37-75.
E-mail: davidova-ev.med@yandex.ru

Address for correspondence:

Evgeniya V. Davydova
South Ural State Medical University
70 Vorovsky St (Medgorodok)
Chelyabinsk
454048 Russian Federation
Phone: +7 (351) 749-37-75.
E-mail: davidova-ev.med@yandex.ru

Образец цитирования:

С.Л. Пашнин, Е.В. Давыдова «Фенотипическая гетерогенность популяции В-лимфоцитов на фоне посттравматического стрессового расстройства у ветеранов современных войн» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 587-594. doi: 10.46235/1028-7221-16822-PHO

© Пашнин С.Л., Давыдова Е.В., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.L. Pashnin, E.V. Davydova "Phenotypic heterogeneity of the B lymphocyte population in the context of post-traumatic stress disorder in veterans of modern wars", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 587-594. doi: 10.46235/1028-7221-16822-PHO

© Pashnin S.L., Davydova E.V., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16822-PHO

в крови ветеранов УСВО общего количества В-лимфоцитов памяти ($CD45^+CD3^-CD19^+CD27^+$), на фоне повышения концентрации клеток позитивных по CD5 и CD27 с фенотипом $CD45^+CD3^-CD19^+CD5^+CD27^+$. Известно, что $CD27^+$ В-лимфоциты экспрессируют высокие уровни адгезивных структур LFA-1 (CD11a), ICAM-1 (CD54), LFA-3 (CD58) и CD44, что в целом свидетельствует о том, что $CD27^+$ В-клетки играют важнейшую роль в механизмах межклеточного взаимодействия.

Установленное нами фенотипическое разнообразие субпопуляций В-лимфоцитов у ветеранов с наличием посттравматического стрессового расстройства характеризуется повышением в циркуляции В-лимфоцитов с молекулами CD5 и CD27, на фоне общего снижения В-клеток памяти, что свидетельствует о возможной аутоиммунной направленности нейровоспалительных процессов на территории головного мозга, связанных как со стресс-индуцируемым повышением проницаемости гемато-энцефалического барьера, так и с необходимостью контроля за избыточной активацией иммунокомпетентных клеток.

Ключевые слова: боевой стресс, посттравматическое стрессовое расстройство, фенотипическое разнообразие В-лимфоцитов, В-клетки памяти, IL-10, нейровоспаление

PHENOTYPIC HETEROGENEITY OF THE B LYMPHOCYTE POPULATION IN THE CONTEXT OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER IN VETERANS OF MODERN WARS

Pashnin S.L.^a, Davydova E.V.^{a, b}

^a Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

^b South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Post-traumatic stress disorder in combat veterans has certain characteristics common to combatants. B lymphocytes may aggravate neurocognitive impairment by demonstrating a significant proinflammatory tendency through the production of immunoglobulins and a number of proinflammatory factors. Objective: to study the phenotypic heterogeneity of B lymphocyte subpopulations in veterans with post-traumatic stress disorder.

Studies were conducted in a cohort of veterans of the special military operation in Ukraine (SVO), including 26 combatants with clinically verified PTSD who made up the main (1) group, and 30 veterans were included in the comparison group (2). The diagnosis was verified on the basis of neuropsychological and pathopsychological examination. Determination of IL-10 levels (pg/mL) using a multiplex analysis on a Luminex Magpix 100 immunoanalyzer (USA) using the Bio-Plex multiplex analysis test system (MERZ, Germany) was performed. Gating of the B lymphocyte population was performed on a Navios flow cytofluorimeter (Beckman Coulter, USA) using a standardized technology for assessing the lymphocyte component of immunity.

In the group of SVO veterans with PTSD, we showed an increase in blood cells with the $CD45^+CD3^-CD19^+CD5^+$ phenotype in comparison with the indicators of groups 2 and 3. B lymphocytes expressing the $CD5^+$ marker are found in various human tissues and can also produce autoantibodies. Analysis of subpopulations of B lymphocytes with markers of memory cells showed a significant decrease in the blood of SVO veterans in the total number of memory B lymphocytes ($CD45^+CD3^-CD19^+CD27^+$), against the background of an increase in the concentration of cells positive for CD5 and CD27 with the phenotype $CD45^+CD3^-CD19^+CD5^+CD27^+CD27^+$. B cells play a critical role in the mechanisms of intercellular interaction.

The phenotypic diversity of B lymphocyte subpopulations that we have established in veterans with post-traumatic stress disorder is characterized by an increase in the circulation of B lymphocytes with CD5 and CD27 molecules, against the background of a general decrease in memory B cells. This indicates a possible autoimmune orientation of neuroinflammatory processes in the brain, associated both with a stress-induced increase in the permeability of the blood-brain barrier, and with the need to control excessive activation of immunocompetent cells.

Keywords: combat stress, post-traumatic stress disorder, phenotypic diversity of B lymphocytes, memory B cells, IL-10, neuroinflammation

Введение

Посттравматическое стрессовое расстройство у ветеранов боевых действий имеет определенные особенности, характерные для комбатантов [3, 4]. В структуре симптоматики преобладают симптомы патологической гипервозбудимости, интрузий, чувство вины, избегания, аффекты гнева, различные варианты инсомнических и когнитивных нарушений, деструктивные и дефицитарные эпизоды агрессивности [3].

Феноменология разнообразия проявлений ПТСР предполагает наличие двусторонней связи периферических регуляторных систем с центральными нейрофизиологическими механизмами и обусловлена индукцией нейровоспаления циркулирующими иммунными клетками и провоспалительными медиаторами, мигрирующими через поврежденный гематоэнцефалический барьер. Активация провоспалительными медиаторами астроцитов и микроглиальных клеток способствует развитию синаптической дисфункции, потере нейронов и нарушению связности функциональных сетей в областях мозга, отвечающих за эмоциональное обеспечение стресса [8]. Известно, что у пациентов со стресс-индуцированными нейрокогнитивными нарушениями количество и интенсивность активации мононуклеарных клеток периферической крови изменяется в зависимости от стадии или тяжести стресса [7]. Продемонстрировано, что В-лимфоциты могут усугублять нейрокогнитивные нарушения, демонстрируя значительную тенденцию к провоспалению за счет выработки иммуноглобулинов и ряда провоспалительных факторов. Истощение или инактивация В-клеток в головном мозге увеличивает уровень TGF- β микроглии и снижает экспрессию регуляторных молекул TREM2, CLEC7A и ITGAX в гиппокампе, что значительно ослабляет стресс-индуцированное нейровоспаление. В-лимфоциты представляют собой весьма гетерогенную клеточную популяцию, функционирование подмножеств которой регулируется воспалительной средой. Так, экспериментально показано, что активация В-лимфоцитов варьирует от стимулирования превращения переходных клеток В-1а в патогенные В-клетки с высоким содержанием CD137⁺TNF α ⁺МНС-I типа, которые затем индуцируют активацию цитолитических CD8⁺T-клеток, которые могут способствовать прогрессированию нейрокогнитивных нарушений. В то же время в эксперименте показано, что выведение В-клеток значительно ускоряет и усугубляет когнитивный дефицит [14].

Популяция регуляторных В-клеток (Vreg) в настоящее время широко признана важным модулирующим компонентом иммунной системы, который подавляет, в том числе, нейровоспаление и участвует в прогрессировании когнитивных нарушений. Недавние исследования показали, что популяции Vreg в физиологических условиях крайне малы, но существенно увеличиваются как у людей, так и на мышинных моделях хронических воспалительных заболеваний при стресс-индуцированных состояниях, аутоиммунных заболеваниях, инфекциях [15]. Показано, что практически все известные на сегодняшний день субпопуляции В-клеток могут быть индуцированы с образованием Vreg-клеток. Кроме того, существуют уникальные субпопуляции Vreg-клеток, такие как B10 и Tim-1⁺V-клетки, иммунорегуляторная функция которых опосредована продукцией цитокинов, таких как IL-10 и TGF- β и последующим подавлением Т-клеток, прямыми межклеточными взаимодействиями или изменением иммунного микроокружения. Фенотипическое и функциональное многообразие В-субпопуляций, участие в процессах нейроиммуномодуляции в условиях формирования стресс-индуцированных расстройств адаптации явилось предпосылками для настоящего исследования.

Цель — изучение фенотипической гетерогенности В-субпопуляций лимфоцитов у ветеранов с посттравматическим стрессовым расстройством.

Материалы и методы

Исследования проводились на клинической базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн» в когорте ветеранов специальной военной операции на Украине (УСВО) средний возраст 46,7 \pm 3,2 года, в количестве 56 человек, среди которых 26 комбатантов с клинически верифицированным ПТСР (МКБ-10: F43.1 ПТСР; МКБ-11: 6B40 ПТСР; DSM-IV (рубрика «Тревожные расстройства» (300.xx)) составили основную (1) группу, 30 ветеранов вошли в состав группы сравнения (2). Длительность пребывания в зоне проведения боевых действий в среднем составила 9,6 \pm 2,2 мес. Группу референсных значений (3) составили 20 здоровых военнослужащих, не принимавших участия в боевых действиях (средний возраст 47,7 \pm 4,6 года). Обследование ветеранов УСВО проводилось согласно рекомендациями ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург) [5]. Критериями исключения являлись психооргани-

ческая патология, ЧМТ в анамнезе, наличие любых заболеваний в стадии декомпенсации.

Проводимые исследования одобрены на заседании этического комитета ООО «ДокторЛаб» (протокол № 3 от 17.10.2020 г.).

Венозную кровь для исследования собирали в утренние часы, натощак. Определение уровня IL-10 (пг/мл) при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе Luminex Magpix 100 (США) с использованием тест-системы мультиплексного анализа Bio-Plex (MERZ, Германия).

Гейтирование популяции В-лимфоцитов проводили на проточном цитофлюориметре Navios (Beckman Coulter, США) по стандартизованной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [2]. Для выделения пула В-лимфоцитов использованы комбинации маркеров: CD45⁺, CD46⁺, CD3⁻, CD19⁺, CD5⁺, CD27⁺, CD127⁺.

Статистическую обработку материала проводили с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows vers. 10.0. (StatSoft Inc. (США)) с представлением данных в виде медианы и квартильного размаха – Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Для сравнения данных применяли критерий Манна-Уитни для независимых выборок, при достижении уровня значимости (p) не более 0,05.

Результаты и обсуждение

Исходя из возможности комбинирования маркеров В-лимфоцитов, нами выделены следующие фенотипы подмножеств В-лимфоцитов в крови ветеранов УСВО с клиническими проявлениями ПТСР (табл. 1).

Относительно общей популяции В-лимфоцитов среди изучаемых групп значимых различий не зафиксировано. Однако известна взаимосвязь лимфопенических реакций с высоким уровнем стресс-медиаторов и стероидных гормонов в крови [1].

В группе ветеранов УСВО с ПТСР нами показан рост в крови клеток с фенотипом CD45⁺CD3⁻CD19⁺CD5⁺ в сравнении с показателями 2-й и 3-й группы. В-лимфоциты, экспрессирующие CD5⁺ маркер, обнаружены в различных тканях человека и могут продуцировать в том числе аутоантитела, например против двуцепочечной ДНК, однако роль о функциональных возможностях данных клеток в развитии постстрессовых расстройствах недостаточно изучена [13]. Имеются экспериментальные данные о том, что CD5⁺-экспрессирующие В-клетки относятся к субпопуляции В-1а переходных В-лимфоцитов, расположенных в тканях, выстилающих серозные полости. В человеческой популяции моле-

кула CD5 может быть обнаружена на клеточной мембране переходных CD24⁺⁺⁺CD38⁺⁺В-клеток типа 1. Переходные В-клетки человека включают не только В-клетки переходных типов 1 и 2, но и отдельные анергические В-клетки 3-го типа, а также CD27⁺ В-клетки, продуцирующие IL-10. Переходные В-клетки дифференцированно регулируют пролиферацию CD4⁺Т-лимфоцитов и поляризацию в сторону Th1-эффекторных клеток [6]. Анализ субпопуляций В-лимфоцитов с маркерами клеток памяти показал значимое снижение в крови ветеранов УСВО общего количества В-лимфоцитов памяти (CD45⁺CD3⁻CD19⁺CD27⁺), на фоне повышения концентрации клеток позитивных по CD5 и CD27 с фенотипом CD45⁺CD3⁻CD19⁺CD5⁺CD27⁺. Относительно других представленных субпопуляций значимых различий не зафиксировано.

Во время созревания и развития клеток незрелые В-клетки из костного мозга попадают в систему кровообращения, а затем мигрируют в селезенку для завершения переходной дифференцировки В-клеток и, в конечном итоге, становятся наивными В-клетками. В-клетки на разных стадиях дифференцировки экспрессируют различные поверхностные маркеры, такие как В-клетки памяти, характеризующиеся экспрессией CD27 и В-клетки плазмы, экспрессирующие CD38 [15]. Небольшой процент наивных В-клеток может дифференцироваться в В-клетки памяти после активации антигеном [10]. IgD и IgM обычно совместно экспрессируются на поверхности наивных В-клеток на ранней стадии дифференцировки в В-клетки памяти и носят название В-клеток памяти без переключения [16]. Когда IgD и IgM на поверхности В-клеток с непереключаемой памятью трансформируются в IgG, IgA или IgE, они называются В-клетками с переключаемой памятью [10] и способны быстро распознавать и инициировать иммунный ответ при стимуляции сходными антигенами, а также реактивироваться для генерации короткоживущих плазматических бластов, которые в дальнейшем могут созревать в плазматические В-клетки [10]. Показано, что улучшение когнитивных функций у пациентов со стресс-индуцированными расстройствами и нейродегенеративными заболеваниями может быть связано с повышением уровня периферических наивных В-клеток и снижением уровня В-клеток памяти [10].

Отдельного внимания заслуживает маркер CD27, присутствующий как на поверхности основной популяции Т-лимфоцитов периферической крови, так и в различных субпопуляциях

ТАБЛИЦА 1. ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ В-ЛИМФОЦИТОВ У ВЕТЕРАНОВ УСВО, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. PHENOTYPIC VARIANTS OF POPULATION HETEROGENEITY OF B LYMPHOCYTES IN USVO VETERANS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Параметры Options	Группа 1 Вeterаны УСВО с ПТСР Group 1 USVO veterans with PTSD n = 38	Группа 2 Вeterаны УСВО без ПТСР Group 2 USVO veterans without PTSD n = 30	Группа 3 Контрольная Group 3 Control n = 20
Общее количество В-лимфоцитов (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺), 10 ⁶ кл/л Total number of B lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺), 10 ⁶ cells/L	281,5 (187,1-324,2)	350,2 (299,3-343,2)	316,5 (279,2-318,2)
В-лимфоциты с фенотипом (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺), 10 ⁶ кл/л B lymphocytes with phenotype (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺), 10 ⁶ cells/L	35,4 (28,9-44,7)	22,6 (18,3-26,3)*	20,1 (18,2-23,5)*
В-лимфоциты с фенотипом (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁻), 10 ⁶ кл/л B lymphocytes with phenotype (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁻), 10 ⁶ cells/L	118,2 (112,3-123,6)	285,3 (245,6-321,4)*	278,6 (269,4-310,4)*
Общее количество В-лимфоцитов, позитивное по CD27 (клетки памяти) (CD 45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁺), 10 ⁶ кл/л Total B cells positive for CD27 (memory cells) (CD 45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁺), 10 ⁶ cells/L	116,3 (112,3-123,5)	269,3 (244,6-330,5)*	272,6 (242,3-312,4)*
Общее количество В-лимфоцитов, негативное по CD27 (не клетки памяти) (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁻), 10 ⁶ кл/л Total B cell count, negative for CD27 (not memory cells) (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁻), 10 ⁶ cells/L	69,2 (58,3-75,2)	94,5 (71,7-110,2)	85,6 (68,9-108,4)
В-лимфоциты с фенотипом (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺), позитивные по CD27 (10 ⁶ кл/л) B-lymphocytes with a phenotype (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺), positive for CD27 (10 ⁶ cells/L)	115,2 (112,5-126,8)	80,1 (64,2-98,3)*	89,5 (78,6-105,3)*
В-лимфоциты с фенотипом (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺), позитивные по CD27, 10 ⁶ кл/л B-lymphocytes with phenotype (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺), positive for CD27, 10 ⁶ cells/L	15,4 (11,2-18,6)	20,1 (17,8-24,1)	19,5 (17,6-22,5)
В-лимфоциты с фенотипом (CD 45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻), негативные по CD27, 10 ⁶ кл/л B lymphocytes with phenotype (CD 45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻), negative for CD27, 10 ⁶ cells/L	36,5 (34,5-42,6)	45,6 (38,4-52,3)	39,4 (35,4-42,9)
В-лимфоциты с фенотипом (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻), негативные по CD27, 10 ⁶ кл/л B-lymphocytes with phenotype (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻), negative for CD27, 10 ⁶ cells/L	74,6 (65,3-84,2)	68,3 (57,6-82,1)	77,4 (68,4-91,4)
IL-10 (пг/мл) IL-10 (pg/mL)	28,4 (23,6-34,2)	17,5 (15,4-22,4)*	15,2 (12,0-16,3)*

Примечание. Достоверность различий (p) – критерий Манна–Уитни; * – значимые различия с группой 1.

Note. Significance of differences (p), Mann–Whitney test; *, significant differences with group 1.

нормальной линии В-клеток человека. CD27-позитивные В-лимфоциты характеризуются следующими критериями: с точки зрения физических свойств CD27⁺В-клетки образуют популяцию с увеличенным размером клеток в сочетании со сниженной плотностью клеток; экспрессия CD27 тонзиллярными В-лимфоцитами положительно коррелирует с mIgA; маркер CD27 на В-клетках может быть избирательно индуцирован комбинацией золотистого стафилококка и IL-2; CD27⁺ В-лимфоциты экспрессируют высокие уровни адгезивных структур LFA-1 (CD11a), ICAM-1 (CD54), LFA-3 (CD58) и CD44, что в целом свидетельствует о том, что CD27⁺В-клетки играют важнейшую роль в механизмах межклеточного взаимодействия.

Наличие фенотипического разнообразия В-лимфоцитов вносит значимый вклад в структуру сложных регуляторных взаимоотношений между В-клетками и Tregs. С одной стороны, Tregs подавляют гуморальный иммунитет путем ингибирования В-клеток, с другой стороны, В-клетки могут регулировать пролиферацию наивных CD4⁺T-клеток путем презентации антигена и ко-стимулирующих молекул, а также пролиферацию и функцию Tregs [14].

Показано, что недавно идентифицированное подмножество Tregs без экспрессии FoxP3, но также обладающих регуляторными свойствами, индуцируется наивными В-клетками и носит название Treg-of-В-клетки. Treg-of-В-клетки выполняют свои функции в основном, посредством межклеточного контакта и обладают протекторными свойствами в отношении аутоагрессии [6].

IL-10, повышенный уровень которого мы зафиксировали в группе ветеранов УСВО, является определяющим функциональным признаком Bregs, но не является адекватным маркером для идентификации данных клеток. Фактически, Bregs мыши и человека не имеют надежных поверхностных маркеров или биомаркеров с ограниченным происхождением, сопоставимых с

FoxP3 в Tregs, таким образом, иммунная регуляция Bregs остается неясной. В настоящее время, репортерные мыши eGFP, которые экспрессируют eGFP под контролем промотора IL-10, используются для идентификации Breg, продуцирующих IL-10 [11].

Ряд исследователей полагает, что Bregs могут находиться в реактивном состоянии и все В-клетки обладают потенциалом продуцировать IL-10 в определенных условиях [17]. Роль Bregs в аутоиммунитете не имеет ничего общего с выработкой аутоантител, но тесно связана с секрецией цитокинов, таких как IL-35, IL-10 и TGF-β. Экспрессия факторов транскрипции, таких как Blimp-1 и факторов, индуцируемых гипоксией (HIFs), повышена в Bregs. Blimp-1 подавляет экспрессию IL-10, в то время как Blimp-1 с активированным STAT3 усиливает IL-10 [18]. Кроме того, HIF, как критические факторы транскрипции, опосредующие метаболизм и функции иммунных клеток, контролируют экспрессию IL-10 в Breg [9]. Также известно, что Treg-of-В-клетки могут продуцировать высокие уровни IL-10, который важен для подавления эффекторных Т-клеток [12].

Заключение

Таким образом, установленное нами фенотипическое разнообразие субпопуляций В-лимфоцитов у ветеранов с наличием посттравматического стрессового расстройства характеризуется повышением в циркуляции В-лимфоцитов с молекулами CD5 и CD27, на фоне общего снижения В-клеток памяти, что свидетельствует о возможной аутоиммунной направленности нейровоспалительных процессов на территории головного мозга, связанных как со стресс-индуцируемым повышением проницаемости гемато-энцефалического барьера, так и с необходимостью контроля за избыточной активацией иммунокомпетентных клеток.

Список литературы / References

1. Верзакова Ю.А., Гиршфельд В.А. Изменение иммунного статуса в условиях стресса // Международный студенческий научный вестник, 2019. № 3. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19623>. [Verzakova Yu.A., Girshfeld V.A. Changes in immune status under stress. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin*, 2019, no. 3. [Electronic resource]. Access mode: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19623>. (In Russ.)]
2. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018. 720 с. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V.,

Chereshnev V.A. Flow cytometry in biomedical research]. Ekaterinburg: RIO, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. 720 p.

3. Колов С.А. Особенности посттравматического стрессового расстройства у комбатантов // Тюменский медицинский журнал, 2011. № 1. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-posttravmaticheskogo-stressovogo-rasstroystva-u-kombatantov>. [Kolov S.A. Features of post-traumatic stress disorder in combatants. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal*, 2011, no. 1. [Electronic resource]. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-posttravmaticheskogo-stressovogo-rasstroystva-u-kombatantov>. (In Russ.)]

4. Крюков Е.В., Шамрей В.К. Военная психиатрия в XXI веке: современные проблемы и перспективы развития. СПб.: СпецЛит, 2022. 367 с. [Kryukov E.V., Shamrey V.K. Military psychiatry in the 21st century: modern problems and development prospects]. St. Petersburg: SpetsLit, 2022. 367 p.

5. Посттравматическое стрессовое расстройство в парадигме доказательной медицины: патогенез, клиника, диагностика и терапия: методические рекомендации / авторы-сост.: А.В. Васильева, Т.А. Караваяева, Н.Г. Незнанов, К.А. Идрисов, Д.В. Ковлен, Н.Г. Пономаренко, Д.С. Радионов, Д.А. Старунская, Ю.С. Шойгу. СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2022. 33 с. [Post-traumatic stress disorder in the paradigm of evidence-based medicine: pathogenesis, clinical picture, diagnosis and therapy: guidelines / authors: A.V. Vasilyeva, T.A. Karavaeva, N.G. Neznanov, K.A. Idrisov, D.V. Kovlen, N.G. Ponomarenko, D.S. Radionov, D.A. Starunskaya, Yu.S. Shoigu]. St. Petersburg: V. Bekhterev National Medical Research Center for PN, 2022. 33 p.

6. Hasan M.M., Thompson-Snipes L., Klintmalm G., Demetris A.J., O'Leary J., Oh S., Joo H. CD24^{hi}CD38^{hi} and CD24^{hi}CD27⁺ Human Regulatory B Cells Display Common and Distinct Functional Characteristics. *J. Immunol.*, 2019, Vol. 203, no. 8, pp. 2110-2120.

7. Kim J., Yoon S., Lee S., Hong H., Ha E., Joo Y., Lee E.H., Lyoo I.K. A double-hit of stress and low-grade inflammation on functional brain network mediates posttraumatic stress symptoms. *Nat. Commun.*, 2020, no. 11, 1898. doi: 10.1038/s41467-020-15655-5.

8. Li Z., Zhu Y., Kang Y., Qin S., Chai J. Neuroinflammation as the underlying mechanism of postoperative cognitive dysfunction and therapeutic strategies. *Front. Cell. Neurosci.*, 2022, no. 16, 843069. doi: 10.3389/fncel.2022.843069.

9. Meng X., Grötsch B., Luo Y., Knaup K.X., Wiesener M.S., Chen X.X. Hypoxia-inducible factor-1 α is a critical transcription factor for IL-10-producing B cells in autoimmune disease. *Nat. Commun.*, 2018, no. 9 (1), 251. doi: 10.1038/s41467-017-02683-x.

10. Neu S.D., Dittel B.N. Characterization of definitive regulatory B cell subsets by cell surface phenotype, Function and Context. *Front. Immunol.*, 2021, no.12, 787464. doi: 10.3389/fimmu.2021.787464.

11. Piper C.J.M., Rosser E.C., Oleinika K., Nistala K., Krausgruber T., Rendeiro A.F. Aryl hydrocarbon receptor contributes to the transcriptional Program of IL-10-producing regulatory B cells. *Cell Rep.*, 2019, no. 29 (7), pp. 18781878-18781892.

12. Shao T., Hsu L., Chien C., Chiang B. Novel Foxp3(-) IL-10(-) regulatory T-cells induced by B-cells alleviate intestinal inflammation in vivo. *Sci. Rep.*, 2016, no. 6, 32415. doi:10.1038/srep32415.

13. Simon Q., Pers J.O., Cornec D., Le Pottier L., Mageed R.A., Hillion S. In-depth characterization of CD24(high)CD38(high) transitional human B cells reveals different regulatory profiles. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, no. 137 (5), pp. 1577-1584.e10.

14. Tan D., Yin W., Guan F., Zeng W., Lee P., Candotti F., James L.K., Saraiva Camara N.O., Haeryfar S.M.M., Chen Y., Benlagha K., Shi L.Z., Lei J., Gong Q., Liu Z., Liu C.B cell-T cell interplay in immune regulation: A focus on follicular regulatory T and regulatory B cell functions. *Front. Cell. Dev. Biol.*, 2022, no. 10, 991840. doi: 10.3389/fcell.2022.991840.

15. Tan S., Pan S., Wei L., Chen W., Pan B., Kong G., Chen J., Xie Y. Association of peripheral B cells and delirium: combined single-cell sequencing and Mendelian randomization analysis. *Front. Neurol.*, 2024, no. 15, 1343726. doi: 10.3389/fneur.2024.1343726.

16. Tsai D.Y., Hung K.H., Chang C.W., Lin K.I. Regulatory mechanisms of B cell responses and the implication in B cell-related diseases. *J. Biomed. Sci.*, 2019, no. 26, 64. doi: 10.1186/s12929-019-0558-1.

17. Wang Y., Zhang W., Lim S.M., Xu L., Jin, J.O. Interleukin-10-Producing B cells help suppress ovariectomy-mediated osteoporosis. *Immune Netw.*, 2020, no. 20 (6), e50. doi:10.4110/in.2020.20.e50.
18. Wang Y.H., Tsai D.Y., Ko Y.A., Yang T.T., Lin I.Y., Hung K. H. Blimp-1 contributes to the development and function of regulatory B cells. *Front. Immunol.*, 2019, no. 10, 1909. doi:10.3389/fimmu.2019.01909.

Авторы:

Пашнин С.Л. — врач-нейрохирург, заслуженный врач РФ, заведующий отделением нейрохирургии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Давыдова Е.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; заведующая отделением ранней медицинской реабилитации ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Authors:

Pashnin S.L., Neurosurgeon, Honored Physician of the Russian Federation, Head, Department of Neurosurgery, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Davydova E.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, South Ural State Medical University; Head, Department of Early Medical Rehabilitation, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 31.03.2024

Отправлена на доработку 01.04.2024

Принята к печати 11.04.2024

Received 31.03.2024

Revision received 01.04.2024

Accepted 11.04.2024